

Ekspresi CD44 (Penanda Sel Punca Kanker) sebagai Faktor Prognostik Kekambuhan pada Kanker Ovarium Tipe Epitel Stadium III

PUNGKY MULAWARDHANA¹, INDRA YULIATI¹, KETUT SUDIANA²

¹Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Diterima: 18 Agustus 2017; Direview: 26 September 2017; Disetujui: 9 Oktober 2017

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer is a deadly cancer, cancer recurrence and resistance post surgical staging and chemotherapy are major problems which will eventually occur in most advanced stage ovarian cancer. Recent investigations have unravelled the role of CSC/ Cancer Stem Cell in the cancer recurrence and therapy resistance, CD44 has been reported as a CSC marker in ovarian cancer, investigator wanted to analyse CD44 expression as recurrence prognostic factor in stage III epithelial ovarian cancer.

Purpose: to analyse the role of CD44 expression as recurrence prognostic factor in stage III epithelial ovarian cancer.

Metode: Historical Cohort, ICH CD44 examination was performed on the pathological ovarian cancer sample which diagnosed with platinum resistant recurrence (study sample) and platinum sensitive recurrence (control sample). CD44 expression was measured, the role as recurrence prognostic factor evaluated, influence of CD44 expression increase towards earlier recurrence analysed, and the CD44 expression differences between 2 groups based on grade, pathological type; and stadium were measured and analysed.

Results: 40 research subjects were involved in the research, with 20 among them were platinum resistant and the other 20 were platinum sensitive. Mean CD44 expression in the platinum resistant group was 36,80±29,54; while in the resistant platinum was 7,05±9,58. There was a significant difference of CD44 expression between 2 groups ($p=0,000$). There was a strong correlation between CD44 expression with the timing of recurrence ($p=0,894$). With the cut off of 12,5; 85% platinum resistant subject had $CD44>12,5$; 85% platinum sensitive subject had $CD44<12,5$; with 85% sensitivity and 85% specificity as a good recurrence prognostic factor. Relative Risk (RR) of CD44 Expression is 5,667, RR of tumor residue post surgical staging is 2,513. Through logistic regression analysis, it was concluded that high expression of CD44 and tumor residue are risk factors for recurrences, patient with CD44 expression of $\geq 12,50$ has possibility of earlier recurrence (< 6 months) 48,487 times compared with patient with CD44 expression of $< 12,50$ and patient with tumor residue of < 1 cm has possibility of earlier recurrence 13,013 times compared with patient without macroscopic residue.

Conclusion: This research found that CD44 expression can be used as recurrence prognostic factor in stage III epithelial ovarian cancer, CD44 expression was significantly higher in the platinum resistant group, there was negative correlation between CD44 expression with the timing of recurrence. CD44 expression as recurrence prognostic factor was not influenced with grade and pathologic type, but influenced by stage. Expression of CD44 and tumor residue post surgical staging are good predictors for recurrence timing.

Keywords: stage III epithelial ovarian cancer, CSC, CD44, platinum sensitive, platinum resistance, recurrence prognostic factor, IHC, grade, pathologic type, stage

ABSTRAK

Kanker ovarium tipe epitel adalah suatu kanker yang mematikan. Kekambuhan dan resistansi kanker pasca-surgical staging dan kemoterapi merupakan masalah utama yang akan terjadi pada sebagian besar kanker ovarium stadium

KORESPONDENSI:

dr. Pungky Mulawardhana
SpOG

Divisi Onkologi Ginekologi,
Departemen Obstetri
dan Ginekologi RSUD
Dr. Soetomo-Fakultas
Kedokteran Universitas
Airlangga,
Jl. Mayjen Prof. Moestopo
6-8. Surabaya
E-mail:
pungky-m@fk.unair.ac.id

lanjut. Penelitian-penelitian terbaru mengemukakan peran CSC (*Cancer Stem Cell*) dalam proses kekambuhan dan resistansi terapi. CD44 telah dilaporkan sebagai marker CSC pada kanker ovarium. Peneliti ingin meneliti ekspresi CD44 sebagai faktor prognostik kekambuhan kanker ovarium tipe epitel stadium III.

Penelitian ini bertujuan menganalisis peran ekspresi CD44 sebagai faktor prognostik kekambuhan pada kanker ovarium tipe epitel stadium III. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah

historical cohort, di mana dilakukan pemeriksaan IHC CD44 pada sampel PA pasien kanker ovarium yang mengalami kekambuhan resistan platinum (sampel studi) dan sensitif platinum (sampel pembandingan). Ekspresi CD44 diukur, peran sebagai faktor prognostik kekambuhan dievaluasi, pengaruh peningkatan ekspresi CD44 pada kekambuhan yang lebih dini dianalisis, dan perbedaan ekspresi CD44 dinilai pada 2 kelompok berdasarkan grade, tipe PA, dan stadium.

Sebanyak 40 subjek penelitian dengan rincian 20 kelompok resistan platinum dan 20 kelompok sensitif platinum diikuti dalam penelitian ini. Rerata ekspresi CD44 pada kelompok resistan adalah 36,80±29,54 dan kelompok sensitif platinum 7,05±9,58. Didapatkan perbedaan signifikan ekspresi CD44 di antara dua kelompok ($p=0,000$). Didapatkan pula hubungan yang kuat antara ekspresi CD44 dengan waktu kekambuhan ($p=0,894$). Dengan *cut off* 12,5; 85% sampel resistan platinum memiliki CD44>12,5 dan 85% sampel sensitif platinum memiliki CD44<12,5 dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 85% sebagai faktor prognostik kekambuhan yang baik. Didapatkan RR ekspresi CD44 sebesar 5,667, RR residu tumor pasca-*surgical staging* sebesar 2,513. Melalui analisis regresi logistik, didapatkan bahwa ekspresi CD44 yang tinggi dan adanya residu merupakan faktor risiko kekambuhan. Penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ berisiko kambuh < 6 bulan sebesar 48,487 kali penderita dengan ekspresi CD44 < 12,50; dan penderita dengan residu < 1 cm berisiko kambuh < 6 bulan sebesar 13,013 kali penderita tanpa residu makroskopik.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekspresi CD44 dapat dipakai sebagai faktor prognostik kekambuhan pada kanker ovarium tipe epitel stadium III, ekspresi CD44 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok resistan platinum, serta ada hubungan negatif antara ekspresi CD44 dengan waktu terjadinya kekambuhan. Ekspresi CD44 sebagai faktor prognostik tidak dipengaruhi oleh *grade* dan tipe PA, tetapi dipengaruhi oleh stadium kanker. Ekspresi CD44 dan residu tumor pasca-*surgical staging* merupakan indikator prediktif yang baik untuk kecepatan kekambuhan.

Kata Kunci: kanker ovarium tipe epitel stadium III, CSC, CD44, sensitif platinum, resistan platinum, faktor prognostik kekambuhan, IHC, *grade*, tipe PA, stadium

PENDAHULUAN

Kanker ovarium tipe epitel adalah suatu kanker yang sangat mematikan. Tidak ada metode penapisan efektif untuk deteksi stadium dini, mayoritas (2/3 dari total pasien) didiagnosis pada

stadium lanjut di mana penyakit sudah menyebar di abdomen dan di luarnya. Modalitas terapi utama di seluruh dunia saat ini meliputi operasi pengangkatan tumor/*debulking* secara radikal diikuti dengan kemoterapi berbasis platinum dan taxan. Penemuan terapi terbaru meliputi *targeted therapy* dan kemoterapi *intra-peritoneal* telah meningkatkan *disease-free interval*, tetapi gagal meningkatkan angka kesembuhan jangka panjang untuk kebanyakan pasien.¹

Kanker ovarium menempati urutan ke-3 dari jumlah seluruh penderita baru kanker ginekologi di dunia, dan urutan ke-7 dari jumlah seluruh kanker pada wanita di dunia (238.700 kasus baru tahun 2012). Kanker ovarium juga menjadi penyebab kematian nomor 2 dari seluruh kanker ginekologi dan nomor 8 dari seluruh kanker pada wanita (151.900 kematian pada tahun 2012). Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa kanker ovarium memiliki rasio mortalitas dibandingkan kasus tertinggi pada kanker ginekologi. Jumlah kasus kanker ovarium merupakan 23% dari total kanker ginekologi, tetapi kematian akibat kanker ovarium merupakan 47% dari total kematian akibat kanker ginekologi.²

Data di RS Dr. Soetomo Surabaya sejak Januari 2014-April 2015 menunjukkan 221 pasien baru dengan kanker ovarium tipe epitel yang menjalani terapi, dengan 102 pasien (46% kasus) memiliki stadium III. Selama pengamatan pasca-terapi didapatkan 46 pasien (31% kasus) mengalami kekambuhan sensitif platinum dan 26 pasien (18% kasus) mengalami kekambuhan resistan platinum. Jumlah pasien baru kanker ovarium yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya, pada tahun 2014, 2015, dan 2016 secara berurutan adalah 164, 119, dan 211, walau angka kematiannya tidak diketahui.³

Resistansi kemoterapi, terutama pada kasus kekambuhan, adalah masalah utama yang akan terjadi pada mayoritas pasien kanker ovarium stadium lanjut. Walaupun mekanisme kemoresistensi masih menjadi subjek penelitian, strategi ke depan dengan target jalur dan mekanisme di belakang timbulnya resistansi kemoterapi pada kanker ovarium dapat secara signifikan memperbaiki hasil akhir pengobatan pasien. Studi terkini mengenai sel punca kanker/CSC (*Cancer Stem Cell*) menyatakan perannya dalam proses kekambuhan dan resistansi terapi.⁴

CSC menurut *American Association for Cancer Research* (AACR) adalah suatu sel di dalam tumor yang memiliki kemampuan untuk *self-renew* dan membentuk suatu *heterogenous lineages* dari sel kanker yang akan membentuk tumor itu sendiri. Definisi dari *self-renewal* adalah kemampuan untuk

membuat keturunan yang bisa mempertahankan karakteristik *stemness*. Walaupun masih kontroversial, hipotesis CSC ini sedang secara intensif diteliti dan dibuktikan dalam manajemen kanker ovarium.⁵

CD44 adalah protein permukaan membran yang berikatan dengan hyaluronan, berperan pada ikatan sel dengan sel maupun sel dengan matriks. CD44 diekspresikan secara berlebihan pada sel punca kanker ovarium tipe epitel. Ekspresi CD44 yang berlebihan tidak hanya berhubungan dengan invasi, metastasis, rekurensi, dan resistansi obat pada neoplasma, namun juga dianggap sebagai petanda permukaan (*surface marker*) dari CSC ovarium.⁶

Beberapa penelitian *in vivo* menemukan bahwa adanya peningkatan CD44⁺ pada sampel sel kanker ovarium akan meningkatkan kemoresistansi, menurunkan *disease-free survival*, meningkatkan kemungkinan metastase, dan meningkatkan kemungkinan rekurensi. CD44 sendiri memiliki peran dalam *efflux* obat & *drug resistance* oleh MDR (*Multidrug-resistant*) 1, juga menghambat apoptosis melalui aktivasi PI3K (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*)-Akt dan IAP (*Inhibitor of Apoptosis*) sehingga akan menurunkan aktivasi caspase 3 serta hambatan apoptosis yang diinduksi kemoterapi.^{7,8,9,10}

Sarjana Lin melakukan studi meta-analisis pada 18 publikasi studi yang menilai peran CD44 pada evaluasi PA sebagai faktor prognostik kanker ovarium, di mana 2.161 pasien terlibat dalam semua penelitian tersebut. Disimpulkan bahwa ekspresi CD44 yang tinggi pada kanker ovarium berhubungan secara signifikan dengan stadium kanker yang tinggi dan angka ketahanan hidup 5 tahun yang buruk. Ekspresi CD44 tidak berhubungan dengan *grade* tumor, metastasis KGB, usia pasien, ukuran residu tumor, respons kemoterapi, atau volume ascites. Data-data tersebut menyatakan bahwa ekspresi CD44 pada evaluasi PA dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kanker suatu pasien di masa depan.¹¹

Walaupun kekambuhan hampir pasti akan terjadi pada stadium lanjut, muncul pertanyaan bahwa dengan terapi yang sama (operasi dan 6 siklus kemoterapi carboplatin dan paclitaxel) mengapa lama interval bebas tumor pasca-pemberian kemoterapi bervariasi antara kelompok sensitif platinum dan resistan platinum? Seperti kita ketahui bahwa pada kelompok sensitif platinum masih ada harapan kesembuhan, di mana kelompok resistan platinum hanya akan mendapat terapi yang bersifat paliatif.

Peneliti berusaha mengidentifikasi dan menganalisis peran reseptor sel permukaan CD44 sebagai faktor prognostik kekambuhan kanker

ovarium tipe epitel. Peneliti berharap pemeriksaan ini dapat membantu kita memprediksi respons terapi dan perilaku tumor, dan di masa depan akan ditemukan *individualized treatment* berbasis sel punca, dengan sasaran utama CSC sebagai *Cancer Initiating Cell* yang akan menghasilkan kesembuhan kanker ini dengan lebih baik.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini adalah *Hystorical Cohort* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, FK UNAIR, Surabaya, Februari sampai Mei 2017. Untuk itu, dilakukan analisis melalui rekam medis di Poli Onkologi Kandungan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, untuk memilih sampel pasien kanker ovarium stadium III sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada pasien tersebut dilakukan pencatatan data mengenai data diri, usia, diagnosis, stadium, optimalitas operasi, residu, tipe PA, grade PA, dan waktu terjadinya kekambuhan sejak kemoterapi berbasis platinum terakhir.

Kriteria inklusi sampel studi adalah wanita dengan kanker ovarium tipe epitel stadium III yang telah menjalani operasi (*Optimal Surgical Staging*) dan kemoterapi paclitaxel-carboplatin 6 seri di RSUD Dr. Soetomo, dinyatakan *complete respons*, dan mengalami kekambuhan < 6 bulan pasca-pemberian kemoterapi terakhir, disebut juga resistan platinum. Sedangkan kriteria inklusi sampel pembandingan adalah wanita dengan kanker ovarium tipe epitel stadium III yang telah menjalani operasi (*Optimal Surgical Staging*) dan kemoterapi paclitaxel-carboplatin 6 seri di RSUD Dr. Soetomo, dinyatakan *complete respons*, dan mengalami kekambuhan > 6 bulan pasca-pemberian kemoterapi terakhir, disebut juga sensitif platinum. Kriteria eksklusinya adalah *lost of follow up*, data atau spesimen Patologi Anatomi tidak tersedia, jadwal kemoterapi tidak sesuai.

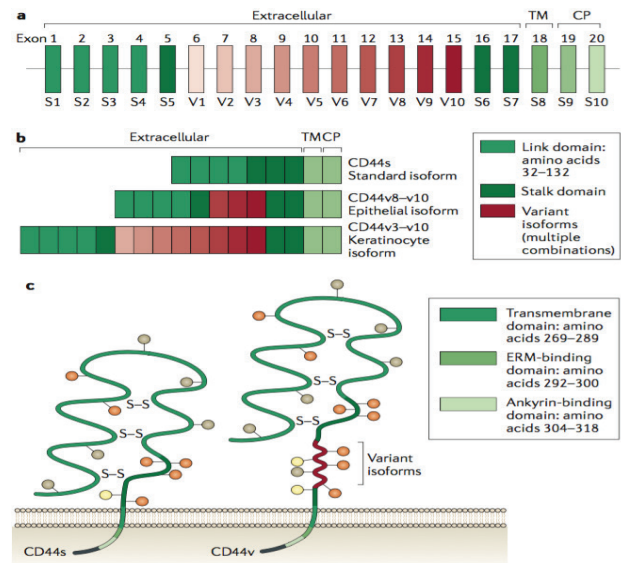
Terhadap semua sampel penelitian dilakukan *optimal surgical staging*, yang berarti bahwa ada yang memiliki residu pasca-operasi < 1 cm dan ada juga yang tanpa residu makroskopis. Pasien dinyatakan kambuh apabila ada bukti pertumbuhan baru dari tumor ganas pada seluruh tubuh, dibuktikan dengan adanya masa pada pemeriksaan radiologis, baik foto *thorax* maupun CT scan.

Sediaan PA sampel tumor ovarium primer (didapat pasca *surgical staging*) berupa *Paraffin Block* dari kedua kelompok dipinjam ke bagian PA RSUD Dr. Soetomo dan dilakukan pembuatan slide baru.

Kemudian dilakukan pemeriksaan IHC CD44 pada slide dari 20 pasien kanker ovarium yang mengalami kekambuhan resistan platinum (sampel studi) dan 20 pasien sensitif platinum (sampel pembandingan). Pemeriksaan IHC CD44 dilakukan menggunakan mesin pewarnaan otomatis (ChemMate 500, Bio Tek Solusi). Slide dicelupkan ke dalam larutan xylol selama 5 menit dan diulang 4 kali. Lalu dicelupkan ke dalam ethanol absolut selama 3 menit dan diulang 3 kali. Kemudian dicelupkan ke dalam larutan ethanol 70% selama 3 menit dan diulang 2 kali. Selanjutnya dicuci 3 kali dengan Aquabidest, dibersihkan pinggir slide dengan tisu, ditetesi H₂O₂ 3%, dan diinkubasi suhu kamar selama 10 menit. Lalu cuci 3 kali dengan PBS, bersihkan pinggir slide dengan tisu, teteskan trypsin 0,025%, inkubasi suhu 37°C selama 6 menit, lalu dicuci 3x PBS, bersihkan pinggir slide dengan tisu, kemudian ditetaskan ultra V block, inkubasi suhu kamar selama 5 menit, bersihkan pinggir slide (tidak perlu dicuci). Berikutnya teteskan monoklonal anti-CD44 yang sudah diencerkan (1 : 100), inkubasi suhu kamar \pm 25 – 30 menit, selanjutnya dicuci PBS 3x, bersihkan pinggir slide dengan tisu, lalu teteskan biotinilated, inkubasi suhu kamar selama 10 menit, kemudian dicuci PBS 3x, bersihkan pinggir slide dengan tisu. Selanjutnya teteskan HRP polymer, inkubasi suhu kamar selama 10 menit, cuci PBS 3x, dan bersihkan pinggir slide dengan tisu. Langkah berikutnya teteskan DAB chromogen (20 μ l/1 ml substrat), inkubasi suhu kamar selama 5 – 15 menit (dark room), lalu dicuci Aquabidest 3x, bersihkan. Kemudian lakukan pengecatan dengan Meyer Hematoxylin, inkubasi suhu kamar selama 6 – 15', cuci dengan air mengalir 3X, pencucian terakhir direndam dalam air selama 10 menit, selanjutnya dikeringkan-Mounting.

Penelitian ini menggunakan *Anti CD44 Antibody* [EPR1013Y] ab51037 yang merupakan primer antibodi poliklonal dari Abcam's RabMab Technology dan *Anti-Polyvalent HRP/DAB TP-015-HD* yang merupakan sekunder antibodi dari Thermo Fischer Scientific untuk pemeriksaan ekspresi CD44 pada jaringan. Mikroskop Leica DM 750 digunakan untuk menghitung ekspresi CD44.

Eksresi CD44 diamati pada membran sel sebagai bagian kecil dari sel-sel kanker yang positif di daerah tumor secara keseluruhan. Sel CD44 positif akan memberikan reaksi positif terhadap anti-CD44 dengan pewarnaan IHC yang ada pada membran sel, sitoplasma, dan daerah ekstraselular sekitar membran sel akan menunjukkan warna kecoklatan.



Gambar 1: Struktur CD44 pada transmembran CSC ovarium (Dikutip dari Zoller, 2011).¹²

Penghitungan jumlah CD44 dilakukan dalam 10 area (masing-masing area seluas 625 μ m²) dan dijumlahkan totalnya. Kemudian digolongkan ke dalam kelompok negatif, positif lemah, positif sedang, positif kuat, dan positif sangat kuat berdasarkan nilai kuartil statistik. Nilai *cut off* jumlah CD44 akan dianalisis menggunakan kurva ROC. Nilainya ditentukan pada sensitivitas dan spesifisitas terbaik sebagai uji prognostik.

HASIL

Penelitian ini dilakukan mulai Februari 2017 sampai Mei 2017. Selama kurun waktu tersebut didapatkan 40 subjek penelitian kanker ovarium tipe epitel stadium III, di mana ada 20 subjek resistan platinum dan 20 subjek sensitif platinum yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi.

Perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05 (5%) sehingga apabila dalam uji statistik didapatkan $p < 0,05$ diartikan bermakna dan apabila $p > 0,05$ diartikan tidak bermakna.

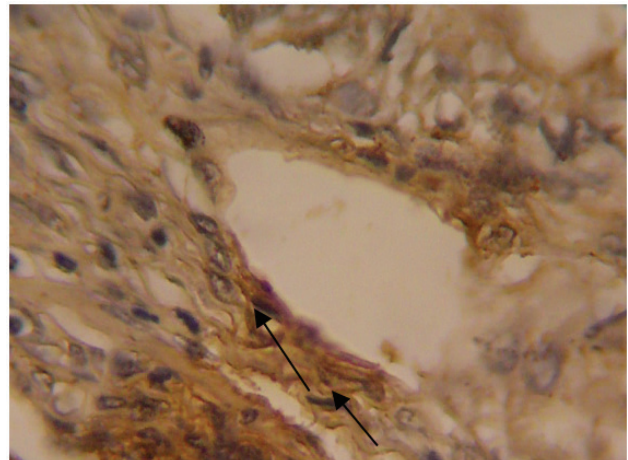
Pada tabel 1 dapat dilihat distribusi kedua kelompok subjek. Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok subjek berdasarkan *grade*, tipe PA, dan stadium kanker.

Tabel 1: Distribusi kedua kelompok subjek berdasarkan *grade*, tipe PA, dan stadium kanker

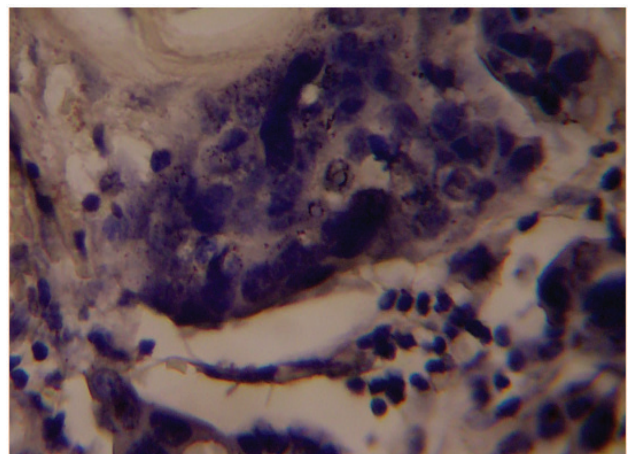
Karakteristik Klinik	Kelompok		
	Resistan platinum (kambuh <6 bulan)	Sensitif platinum (kambuh ≥6 bulan)	Total
Grade			
G1	2 (10,0%)	5 (25,0%)	7 (17,5%)
G2	1 (5,0%)	4 (20,0%)	5 (12,5%)
G3	17 (85,0%)	11 (55,0%)	28 (70,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)
Exact prob = 0,135			
Tipe PA			
Serous	11 (55,0%)	8 (40,0%)	19 (47,5%)
Mucinous	0 (0,0%)	3 (15,0%)	3 (7,5%)
Endometrioid	4 (20,0%)	7 (35,0%)	11 (27,5%)
<i>Clear Cell</i>	2 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (5,0%)
<i>Undifferentiated Ca</i>	3 (15,0%)	2 (10,0%)	5 (12,5%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)
Exact prob = 0,166			
Stadium			
III A	2 (10,0%)	3 (15,0%)	5 (12,5%)
III B	2 (10,0%)	1 (5,0%)	3 (7,5%)
III C	16 (80,0%)	16 (80,0%)	32 (80,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)
Exact prob = 1,000			

Terhadap 40 sampel PA subjek penelitian dilakukan pengecatan IHC dengan anti-CD44 dan dinilai ekspresi CD44 di Bagian Mikroskop Elektron FK Universitas Airlangga, Surabaya. Ekspresi CD44 diamati pada membran sel sebagai bagian kecil dari sel kanker yang positif di daerah tumor secara keseluruhan. Sel CD44 positif akan memberikan reaksi positif terhadap anti-CD44 dengan pewarnaan IHC. Pada membran sel, sitoplasma, dan daerah ekstraselular sekitar membran sel akan menunjukkan warna kecoklatan (gambar 2). Ini sesuai dengan rumus bangun CD44 yang terdiri dari *link domain* ekstraselular dekat wilayah transmembran dan wilayah transmembran/TM dan ekor sitoplasma/CP (gambar 1). Kemudian dilakukan pemeriksaan mikroskop dengan pembesaran 400x.

Penghitungan jumlah CD44 dilakukan dalam 10 area (masing-masing area seluas $625\mu^2$) dan dijumlahkan totalnya. Kemudian digolongkan ke dalam kelompok negatif, positif lemah, positif sedang, positif kuat, dan positif sangat kuat berdasarkan nilai kuartil statistik.



Gambar 2: Sel CD44 positif ditandai dengan warna kecoklatan pada daerah membran, sitoplasma dan ekstrasel sekitar membran sel kanker (panah hitam), spesimen PA dengan pengecatan IHC anti CD4, pembesaran 400x.



Gambar 3: Sel CD44 negatif pada spesimen PA dengan pengecatan IHC anti-CD4, pembesaran 400x

Tabel 2: Deskripsi ekspresi CD44 pada kedua kelompok

Kelompok	n	Ekspresi CD44					p
		x	SD	Median	Minimum	Maksimum	
Resisten platinum	20	36,80	29,54	32,50	1	116	0,000*
Sensitif platinum	20	7,05	9,58	3,00	0	33	

Keterangan: *signifikan pada $\alpha = 0,05$

Tabel 2 memperlihatkan hasil pemeriksaan ekspresi CD44 yang menunjukkan rerata $21,93 \pm 26,40$ dengan ekspresi terendah 0 dan tertinggi 116. Data ekspresi CD44 tidak berdistribusi normal pada kedua kelompok (Shapiro-Wilk, $p < 0,05$). Analisis dengan Mann-Whitney test menunjukkan adanya perbedaan

ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum ($p < 0,05$).

Bila ekspresi CD44 dikategorikan berdasarkan nilai kuartil, didapatkan distribusi seperti yang terlihat pada tabel 3, di mana didapatkan 5 kelompok, antara lain kelompok negatif (0); lemah ($< 2,25$); sedang ($2,25 - < 12,5$); kuat ($12,5 - < 33,75$); dan sangat kuat ($\geq 33,75$).

Tabel 3: Distribusi kedua kelompok berdasarkan kelompok kategori ekspresi CD44

Ekspresi CD44	Kelompok		Total
	Resistan platinum (kambuh < 6 bulan)	Sensitif platinum (kambuh ≥ 6 bulan)	
Negatif (0)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	2 (5,0%)
Lemah ($< 2,25 - < 12,5$)	1 (5,0%)	7 (35,0%)	8 (20,0%)
Sedang ($2,25 - < 12,5$)	2 (10,0%)	8 (40,0%)	10 (25,0%)
Kuat ($12,5 - < 33,75$)	7 (35,0%)	3 (15,0%)	10 (25,0%)
Sangat kuat ($\geq 33,75$)	10 (50,0%)	0 (0,0%)	10 (25,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)

Exact prob = 0,000

Analisis lebih lanjut dengan kurva ROC didapatkan nilai *cut off* ekspresi CD44 sebesar 12,50. Dengan nilai *cut off* tersebut diperoleh distribusi seperti tercantum pada tabel 4, di mana pada kelompok resistan platinum 17 (85%) subjek memiliki ekspresi CD44 $> 12,5$ (kuat dan sangat kuat) dan hanya 3 (15%) subjek yang memiliki ekspresi CD44 $< 12,5$ (negatif, lemah dan sedang). Sebaliknya, pada kelompok sensitif platinum hanya 3 (15%) subjek memiliki ekspresi CD44 $> 12,5$ (kuat dan sangat kuat) dan 17 (85%) subjek yang lain memiliki ekspresi CD44 $< 12,5$ (negatif, lemah dan sedang). Dengan nilai *cut off* 12,50 didapatkan sensitivitas 85% dan spesifisitas 85%.

Tabel 4: Distribusi kedua kelompok berdasarkan ekspresi CD44 dengan cut off 12,5

Ekspresi CD44	Kelompok		Total
	Resistan platinum (kambuh < 6 bulan)	Sensitif platinum (kambuh ≥ 6 bulan)	
$< 12,5$	3 (15,0%)	17 (85,0%)	20 (50,0%)
$\geq 12,5$	17 (85,0%)	3 (15,0%)	20 (50,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)

Chi Square corrected $p = 0,000$ Koefisien Phi = -0,700
 $p = 0,000$

Hasil analisis tabel 5 menunjukkan adanya perbedaan bermakna tingkat ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada *grade 1* ($p = 0,049$) dan *grade 3* ($p = 0,000$), sedangkan pada *grade 2* tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p = 0,221$).

Tabel 5: Distribusi ekspresi CD44 per kelompok menurut grade kanker

Grade tumor	CD44	Resistan platinum	Sensitif platinum	p (Mann-Whitney)
G1	CD44 negatif	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0,049*
	CD44 lemah	0 (0,0%)	2 (40,0%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	2 (40,0%)	
	CD44 kuat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sangat kuat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
G2	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,221
	CD44 lemah	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	3 (75,0%)	
	CD44 kuat	1 (100,0%)	1 (25,0%)	
	CD44 sangat kuat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
G3	CD44 negatif	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0,000*
	CD44 lemah	1 (5,9%)	5 (45,5%)	
	CD44 sedang	2 (11,8%)	3 (27,3%)	
	CD44 kuat	5 (29,4%)	2 (18,2%)	
	CD44 sangat kuat	9 (52,9%)	0 (0,0%)	

Keterangan: *signifikan pada $\alpha = 0,05$ (Mann Whitney test)

Tabel 6: Distribusi ekspresi CD44 per kelompok menurut tipe PA kanker

Tipe PA	CD44	Resistan platinum	Sensitif platinum	p (Mann-Whitney)
Serous tumors	CD44 negatif	0 (0,0%)	2 (25,0%)	0,001*
	CD44 lemah	0 (0,0%)	3 (37,5%)	
	CD44 sedang	1 (9,1%)	2 (25,0%)	
	CD44 kuat	6 (54,5%)	1 (12,5%)	
	CD44 sangat kuat	4 (36,4%)	0 (0,0%)	
Mucinous tumors	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	CD44 lemah	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
	CD44 kuat	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
	CD44 sangat kuat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Endometrioid tumors	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,008*
	CD44 lemah	0 (0,0%)	2 (28,6%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	4 (57,1%)	
	CD44 kuat	1 (25,0%)	1 (14,3%)	
	CD44 sangat kuat	3 (75,0%)	0 (0,0%)	

<i>Clear cell tumors</i>	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 lemah	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sedang	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 kuat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sangat kuat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
<i>Undifferentiated carcinomas</i>	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,361
	CD44 lemah	1 (33,3%)	1 (50,0%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	1 (50,0%)	
	CD44 kuat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sangat kuat	2 (66,7%)	0 (0,0%)	

Keterangan: * signifikan pada $\alpha = 0,05$ (Mann Whitney test)

Hasil analisis tabel 7 menunjukkan adanya perbedaan bermakna tingkat ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada tipe serous ($p=0,001$) dan endometrioid ($p=0,008$), sedangkan pada tipe *undifferentiated carcinomas* tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,361$). Pada tipe mucinous dan *clear cell* tidak bisa dinilai adanya perbedaan karena tidak ada sampel pada salah satu kelompok subjek.

Hasil analisis tabel 7 menunjukkan adanya perbedaan bermakna tingkat ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada stadium III A ($p=0,046$) dan III C ($p=0,000$), sedangkan pada stadium III B tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,221$).

Tabel 7: Distribusi ekspresi CD44 per kelompok menurut stadium kanker

Stadium tumor	CD44	Resistan platinum	Sensitif platinum	p (Mann-Whitney)
III A	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,046*
	CD44 lemah	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
	CD44 kuat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sangat kuat	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
III B	CD44 negatif	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,221
	CD44 lemah	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sedang	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
	CD44 kuat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
	CD44 sangat kuat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	
III C	CD44 negatif	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0,000*
	CD44 lemah	1 (6,25%)	7 (43,75%)	
	CD44 sedang	2 (12,5%)	4 (25,0%)	
	CD44 kuat	6 (37,5%)	3 (18,75%)	
	CD44 sangat kuat	7 (43,75%)	0 (0,0%)	

Tabel 8: Penghitungan RR ekspresi CD44

Ekspresi CD44	Kelompok		Total
	Resistan platinum (kambuh <6 bulan)	Sensitif platinum (kambuh ≥ 6 bulan)	
$\geq 12,50$	17 (85,0%)	3 (15,0%)	20 (50,0%)
$< 12,50$	3 (15,0%)	17 (85,0%)	20 (50,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)
Chi Square (Corrected) p = 0,000 Koefisien Phi = -0,700 p = 0,000 RR = 5,667			

Hasil analisis tabel 8 menunjukkan adanya perbedaan kecepatan kekambuhan antara penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ dan CD44 $< 12,50$. Didapatkan RR sebesar 5,667.

Tabel 9: Penghitungan RR residu tumor pasca-surgical staging

Residu	Kelompok		Total
	Platinum Resistan (kambuh <6 bulan)	Platinum Sensitif (kambuh ≥ 6 bulan)	
≤ 1	13 (65,0%)	4 (20,0%)	17 (42,5%)
0	7 (35,0%)	16 (80,0%)	23 (57,5%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	40 (100,0%)
Chi Square (corrected) p = 0,011 Koefisien Phi = 0,455 p = 0,004 RR = 2,513			

Hasil analisis tabel 9 menunjukkan adanya perbedaan kecepatan kekambuhan antara penderita dengan residu $< 1\text{cm}$ dan residu 0/ tidak ada residu makroskopik. Didapatkan RR sebesar 2,513.

Tabel 10: Penghitungan RR residu tumor pasca-surgical staging

Variabel Independen	B	P	Exp (B)	95% CI untuk Exp (B)	
				Lower	Upper
Ekspresi CD44					
≥ 12,50	3,881	0,001	48,487	4,958	474,144
< 12,50 (pemandangan)	-				
Residu					
≤ 1	2,566	0,030	13,013	1,287	131,598
0 (pemandangan)	-				
Konstanta	-3,011	0,005			

Penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ memiliki risiko kambuh < 6 bulan sebesar 48,487 kali penderita dengan ekspresi CD44 $< 12,50$ dan penderita dengan

residu < 1cm memiliki risiko kambuh <6 bulan sebesar 13,013 kali penderita tanpa residu makroskopik.

Berdasarkan hasil analisis tersebut didapatkan persamaan sebagai berikut.

$$\text{Probabilitas} = \frac{1}{(platinum\ resistant) \ 1 + e^{3,011 - 3,881 * (\text{ekspresi CD44}) - 2,566 * (\text{residu})}}$$

Keterangan: jika ekspresi CD44 \geq 12,50, skor=1
jika ekspresi CD44 < 12,50, skor=0
jika residu \leq 1, skor=1
jika residu = 0, skor=0

DISKUSI

Kanker ovarium tipe epitel adalah suatu kanker yang sangat mematikan. Mayoritas (2/3 dari total pasien) didiagnosis pada stadium lanjut (III dan IV). Modalitas terapi utama di seluruh dunia saat ini meliputi operasi pengangkatan tumor/ *debulking* secara radikal diikuti dengan kemoterapi berbasis platinum dan taxan. Resistansi kemoterapi, terutama pada kasus kekambuhan adalah masalah utama yang akan terjadi pada mayoritas pasien kanker ovarium stadium lanjut dan berujung ke tingginya angka kematian kanker ini. Faktor prognostik keberhasilan terapi saat ini adalah tipe PA, *grade*, stadium, dan diameter maksimum residu penyakit setelah operasi sitoreduksi.

Hipotesis CSC sedang secara intensif diteliti dan dibuktikan dalam manajemen kanker ovarium. CD44 sebagai *surface marker* dari CSC ovarium dalam literatur memiliki potensi sebagai faktor prognostik kekambuhan kanker ovarium, yang apabila dapat diketahui akan mengubah paradigma pengobatan kanker menjadi *individualized treatment* berbasis sel punca, dengan sasaran utama CSC sebagai *cancer initiating cell* yang akan menghasilkan kesembuhan kanker ini dengan lebih baik.

Pada penelitian ini dilakukan analisis melalui rekam medis untuk memilih sampel pasien kanker ovarium stadium III yang sensitif platinum (sampel kontrol) dan sampel pasien yang resistan platinum (sampel kasus), sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada pasien tersebut dilakukan pencatatan data. Kemudian dilakukan pembuatan slide dari *paraffin block* tumor primer saat *surgical staging*, diikuti pengecatan IHC dengan antibodi anti-CD44 dan pembacaan ekspresi CD44. Data tentang ekspresi CD44 ditabulasi dan dianalisis sebagai faktor prognostik kekambuhan.

Empat puluh (40) subjek penelitian dengan rincian 20 kelompok resistan platinum dan 20 kelompok sensitif platinum diikuti dalam penelitian ini.

Dari tabel 2 didapatkan rerata ekspresi CD44 pada kelompok resistan adalah 36,80+29,54; pada kelompok sensitif platinum adalah 7,05+9,58. Analisis dengan Mann-Whitney test menunjukkan adanya perbedaan signifikan ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum ($p=0,000$). Hasil analisis menunjukkan pada ekspresi CD44 yang lebih tinggi cenderung terjadi kekambuhan yang lebih cepat dari 6 bulan (resistan platinum). Sebaliknya, pada ekspresi CD44 yang lebih rendah cenderung terjadi kekambuhan yang lebih lama dari 6 bulan (sensitif platinum).

Analisis dengan koefisien Eta menunjukkan bahwa ada hubungan yang kuat antara ekspresi CD44 dengan waktu kekambuhan (kurang dari 6 bulan dan 6 bulan ke atas) ($0,894 \rightarrow >0,7$).

Hal di atas sesuai dengan hipotesis penelitian bahwa ekspresi CD44 lebih tinggi pada kelompok resistan platinum dibandingkan dengan kelompok sensitif platinum. Selain itu, juga diketahui adanya hubungan negatif antara ekspresi CD44 dengan waktu terjadinya kekambuhan kanker ovarium tipe epitel stadium III, di mana pada ekspresi CD44 tinggi, kekambuhan akan terjadi lebih cepat.

Penelitian sarjana Kayastha menunjukkan bahwa tumor dengan ekspresi CD44 yang tinggi akan memiliki *disease free survival* yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan tumor dengan ekspresi CD44 yang rendah.⁹ Dalam studinya, Sarjana Meng juga menyatakan bahwa peningkatan ekspresi CD44 akan meningkatkan kemoresistensi, mempersingkat *progression free survival*, dan meningkatkan kemungkinan rekurensi pada pasien kanker ovarium tipe epitel.¹⁰

Analisis lebih lanjut dengan kurva ROC mendapatkan nilai *cut off* ekspresi CD44 sebesar 12.50. Dengan nilai *cut off* tersebut, diperoleh distribusi seperti tercantum pada tabel 4, di mana pada kelompok resistan platinum 17 (85%) subjek memiliki ekspresi CD44 > 12,5 (kuat dan sangat kuat). Sebaliknya, pada kelompok sensitif platinum 17 (85%) subjek yang lain memiliki ekspresi CD44 < 12,5 (negatif, lemah dan sedang). Didapatkan sensitivitas 85% dan spesifisitas 85%.

Dari analisis kami, CD44 dapat digunakan sebagai faktor prognostik kekambuhan dengan akurasi yang baik (85%). Hal ini sesuai dengan tujuan penelitian kami dan sejalan dengan studi meta-analisis oleh sarjana Lin yang menyatakan bahwa pemeriksaan

ekspresi CD44 pada evaluasi PA dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kanker seorang pasien di masa depan.¹¹

Dari analisis tabel 5 diketahui bahwa subjek dengan *grade* 1 dan *grade* 3 secara konsisten menunjukkan bahwa tingkat ekspresi CD44 dapat dijadikan sebagai faktor prognostik kekambuhan, di mana subjek dengan ekspresi CD44 > 12,5 akan mengalami kekambuhan lebih dini (resistan platinum). Sebaliknya, subjek dengan ekspresi CD44 < 12,5 akan mengalami kekambuhan yang lebih lama (sensitif platinum).

Hal ini sesuai penelitian meta-analisis yang dilakukan sarjana Lin yang menyatakan bahwa pemeriksaan ekspresi CD44 pada evaluasi PA dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kanker seorang pasien di masa depan, tidak berhubungan/ dipengaruhi oleh *grade* tumor. Maksudnya, pada setiap *grade*, ekspresi CD 44 yang tinggi secara konsisten merupakan faktor prognostik kekambuhan yang lebih dini (resistan platinum).¹¹

Dari analisis tabel 6 diketahui bahwa jumlah subjek dengan tipe *mucinous* dan *clear cell* yang ada terlalu sedikit. Bahkan, tidak adanya subjek pada salah satu kelompok (resistan platinum pada tipe *mucinous*, sensitif platinum pada kelompok *clear cell*) menyebabkan secara statistik tidak bisa dinilai tingkat ekspresi CD44 sebagai faktor prognostik kekambuhan.

Dari analisis kami, subjek dengan tipe *serous* dan tipe *endometrioid* secara konsisten menunjukkan bahwa tingkat ekspresi CD44 dapat dijadikan sebagai faktor prognostik kekambuhan, di mana subjek dengan ekspresi CD44 > 12,5 akan mengalami kekambuhan lebih dini (resistan platinum). Sebaliknya, subjek dengan ekspresi CD44 < 12,5 akan mengalami kekambuhan yang lebih lama (sensitif platinum). Pada penelitian ini didapatkan sampel yang cukup dari kedua tipe PA tersebut karena merupakan tipe tersering dari kanker ovarium tipe epitel.

Hal ini sesuai penelitian meta-analisis yang dilakukan sarjana Lin yang menyatakan bahwa pemeriksaan ekspresi CD44 pada evaluasi PA dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kanker seorang pasien di masa depan, tidak berhubungan/ dipengaruhi oleh tipe PA. Maksudnya, pada setiap tipe PA, ekspresi CD44 yang tinggi secara konsisten merupakan faktor prognostik kekambuhan yang lebih dini (resistan platinum).¹¹

Dari analisis tabel 7 diketahui bahwa subjek dengan stadium III A dan stadium III C secara konsisten menunjukkan bahwa tingkat ekspresi CD44

dapat dijadikan sebagai faktor prognostik kekambuhan, di mana subjek dengan ekspresi CD44 > 12,5 akan mengalami kekambuhan lebih dini (resistan platinum). Sebaliknya, subjek dengan ekspresi CD44 < 12,5 akan mengalami kekambuhan yang lebih lama (sensitif platinum).

Hal ini sesuai dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan sarjana Lin yang menyatakan bahwa pemeriksaan ekspresi CD44 pada evaluasi PA dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kanker suatu pasien di masa depan, dan berhubungan dengan stadium tumor. Maksudnya, pada stadium yang lebih tinggi, ekspresi CD 44 yang tinggi secara konsisten merupakan faktor prognostik kekambuhan yang lebih dini (resistan platinum). Dalam penelitian ini kami menggunakan semua subjek dengan stadium tinggi (stadium III).¹¹

Tabel 8 menunjukkan adanya perbedaan kecepatan kekambuhan antara penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ dan CD44 < 12,50. Didapatkan RR sebesar 5,667 yang berarti penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ memiliki risiko kambuh < 6 bulan (resistan platinum) sebesar 5,667 kali dibandingkan penderita dengan ekspresi CD44 < 12,50.

Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian kami bahwa ada hubungan negatif antara ekspresi CD44 dengan waktu terjadinya kekambuhan kanker ovarium tipe epitel stadium III. Pada ekspresi CD44 yang tinggi, kemungkinan terjadi kekambuhan dini akan lebih tinggi.

Tabel 9 menunjukkan adanya perbedaan kecepatan kekambuhan antara penderita dengan residu < 1cm dan residu 0/ tidak ada residu makroskopik. Didapatkan RR sebesar 2,513 yang berarti penderita dengan residu < 1 cm memiliki risiko kambuh < 6 bulan (resistan platinum) sebesar 2,513 kali dibandingkan penderita dengan tidak ada residu makroskopik.

Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa indikator prognostik terpenting pada pasien kanker ovarium stadium lanjut adalah volume residu penyakit setelah operasi debulking/ *surgical staging*.⁴

Pada tabel 10 melalui analisis regresi logistik dengan variabel independen ekspresi CD44 dan residu dan variabel dependen kecepatan kekambuhan, didapatkan bahwa ekspresi CD44 dan residu tumor pasca-*surgical staging* merupakan indikator prediktif yang baik untuk kecepatan kekambuhan. Ekspresi CD44 yang tinggi dan adanya residu merupakan faktor risiko terjadinya kekambuhan.

Penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ memiliki risiko kambuh < 6 bulan sebesar 48,487 kali penderita

dengan ekspresi CD44 < 12,50 dan penderita dengan residu < 1 cm memiliki risiko kambuh < 6 bulan sebesar 13,013 kali penderita tanpa residu makroskopik.

Berdasarkan hasil analisis tersebut didapatkan persamaan sebagai berikut.

$$\text{Probabilitas} = \frac{1}{1 + e^{3,011 - 3,881 * (\text{ekspresi CD44}) - 2,566 * (\text{residu})}}$$

(platinum resistant)

Keterangan: jika ekspresi CD44 $\geq 12,50$, skor=1;
jika ekspresi CD44 < 12,50, skor=0
jika residu ≤ 1 , skor=1;
jika residu = 0, skor=0.

Hal di atas menjawab rumusan masalah penelitian kami bahwa ekspresi CD44 (bersama dengan residu tumor pasca *surgical staging*) dapat digunakan sebagai faktor prognostik kekambuhan pada kanker ovarium tipe epitel stadium III, sehingga dapat dibuat model prognostik berdasarkan kedua faktor tersebut.

KESIMPULAN

Ditemukan perbedaan yang signifikan ekspresi CD44 antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium III. Ekspresi CD44 dapat digunakan sebagai faktor prognostik kekambuhan pada kanker ovarium tipe epitel stadium III.

Ditemukan hubungan yang signifikan dengan kekuatan hubungan kuat antara ekspresi CD44 dengan waktu kekambuhan pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium III. Semakin tinggi ekspresi CD44, kekambuhan kanker ovarium akan terjadi lebih cepat.

Ditemukan perbedaan yang signifikan ekspresi CD44 berdasarkan grade kanker antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium III.

Ditemukan perbedaan yang signifikan ekspresi CD44 berdasarkan tipe PA antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium III.

Ditemukan perbedaan yang signifikan ekspresi CD44 berdasarkan stadium kanker antara kelompok resistan platinum dengan kelompok sensitif platinum pada pasien kanker ovarium tipe epitel stadium III.

Didapatkan RR ekspresi CD44 sebesar 5,667 yang berarti penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ memiliki risiko kambuh < 6 bulan (resistan platinum) sebesar 5,667 kali dibandingkan penderita dengan ekspresi CD44 < 12,50.

Didapatkan RR residu tumor pasca-*surgical staging* sebesar 2,513 yang berarti penderita dengan residu < 1cm memiliki risiko kambuh < 6 bulan (resistan platinum) sebesar 2,513 kali dibandingkan penderita dengan tidak ada residu makroskopik.

Melalui analisis regresi logistik, didapatkan ekspresi CD44 dan residu tumor pasca-*surgical staging* merupakan indikator prediktif yang baik untuk kecepatan kekambuhan. Ekspresi CD44 yang tinggi dan adanya residu merupakan faktor risiko terjadinya kekambuhan. Penderita dengan ekspresi CD44 $\geq 12,50$ memiliki risiko kambuh < 6 bulan sebesar 48,487 kali penderita dengan ekspresi CD44 < 12,50 dan penderita dengan residu < 1cm memiliki risiko kambuh < 6 bulan sebesar 13,013 kali penderita tanpa residu makroskopik. Didapatkan persamaan probabilitas:

$$\text{Probabilitas} = \frac{1}{1 + e^{3,011 - 3,881 * (\text{ekspresi CD44}) - 2,566 * (\text{residu})}}$$

(platinum resistant)

Keterangan: jika ekspresi CD44 $\geq 12,50$, skor=1;
jika ekspresi CD44 < 12,50, skor=0
jika residu ≤ 1 , skor=1;
jika residu = 0, skor=0

DAFTAR PUSTAKA

- Haygood CL, Arend RC, Straughn JM, Buchsbaum DJ. Ovarian cancer stem cells: Can targeted therapy lead to improved progression-free survival? *World Journal of Stem Cells*. 2014 Sep 26;6(4):441.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015 Mar 1;65(2):87-108.
- Indonesia Society of Gynecologic Oncology. National data, 2000-2016. Available from: <http://inasgo.org/>
- Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, In: Denny, L. & Quinn, M. (eds.). *Internasional Journal of Gynecology Obstetrics*. Vol 131. Ireland, Elsevier. 2015; pp.111-122.
- Fulawka L, Donizy P, Halon A. Cancer stem cells—the current status of an old concept: literature review and clinical approaches. *Biological Research*. 2014 Dec 10;47(1):66.
- Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Research*. 2008 Jun 1;68(11):4311-20.

7. Saegusa M, Machida D, Hashimura M, Okayasu I. CD44 expression in benign, premalignant, and malignant ovarian neoplasms: relation to tumour development and progression. *The Journal of Pathology*. 1999 Nov 1;189(3):326-37.
8. Kayastha, S., Andrew, N., Freedman, M., Piver, S., Mukkamalla, J., Romero-Guittierez, M. & Werness, B.A. Expression of the hyaluronan receptor, CD44S, in epithelial ovarian cancer is an independent predictor of survival. *Clin Cancer Res*, 1999;5(5):1073-1076.
9. Kayastha S, Andrew N, Freedman M, Piver S, Mukkamalla J, Romero-Guittierez M, Werness BA. Expression of the hyaluronan receptor, CD44S, in epithelial ovarian cancer is an independent predictor of survival. *Clinical Cancer Research*. 1999 May 1;5(5):1073-6.
10. Meng E, Long B, Sullivan P, McClellan S, Finan MA, Reed E, Shevde L, Rocconi RP. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clinical and Experimental Metastasis*. 2012 Dec 1;1:1-0.
11. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer cell international*. 2017 Jan 5;17(1):8.
12. Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nature Reviews Cancer*. 2011 Apr 1;11(4):254-67.